

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.17.006

## 脱氢洛伐他汀对佐剂性关节炎的作用研究\*

邓庆华<sup>1</sup>, 杨元娟<sup>1△</sup>, 周岐新<sup>2</sup>, 刘晓颖<sup>1</sup>, 顾群<sup>1</sup>

(1. 重庆医药高等专科学校药学院 401331; 2. 重庆医科大学药学院药理教研室 400016)

**[摘要]** **目的** 研究脱氢洛伐他汀(DLVT)对小鼠佐剂性关节炎的作用。**方法** 建立小鼠后右足佐剂性关节炎(AA)模型。足容积法测定原发侧及继发侧足肿胀度,并进行多发性关节炎评分(关节炎指数);观察各组小鼠站立和爬梯活动;苏木素-伊红(HE)染色检测非致炎侧踝关节的病理改变;MTT法检测脾淋巴细胞增殖反应,ELISA法检测血清中炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1、NO的表达。**结果** 8.4、16.8 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> DLVT灌胃给药可明显抑制AA小鼠原发性和继发性关节炎,降低多发性关节炎指数,增强AA小鼠站立和爬梯能力;抑制脂多糖(LPS)诱导的AA小鼠脾淋巴细胞的增殖反应;抑制AA小鼠关节纤维增生和滑膜增生,减少炎症细胞的浸润。降低血清中IL-6、IL-1、NO及TNF- $\alpha$ 水平。**结论** 8.4、16.8 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> DLVT灌胃给药可明显抑制促炎症细胞因子病理性升高,从而控制了实验性佐剂性关节炎的病情发展。

**[关键词]** 脱氢洛伐他汀;小鼠,近交系;关节炎,实验性**[中图分类号]** R9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)17-2320-04

## Experimental study of dehydrolovastatin on adjuvant arthritis\*

Deng Qinghua<sup>1</sup>, Yang Yuanjuan<sup>1△</sup>, Zhou Qixin<sup>2</sup>, Liu Xiaoying<sup>1</sup>, Gu Qun<sup>1</sup>

(1. Pharmacy School, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 40003, China;

2. Department of Pharmacology, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the therapeutic of dehydrolovastatin on adjuvant arthritis(AA) in mice. **Methods** The AA models was induced by injection of intradermal Freund's complete adjuvant(0.1 mL) into right hindpaw of mice except control group. Primary and secondary hindpaw swelling of AA mice were measured with volume meter and multiple arthritis indexes were scored. The climbing abilities of all the mice were observed. The pathomorphology of inflammatory ankle joint was observed by microscope with staining HE slices. The splenic lympholeukocyte proliferation was examined by MTT assay. The levels of IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  and NO in serum were determined by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). **Results** 8.4 and 16.8 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> of dehydrolovastatin significantly inhibited primary and secondary inflammatory arthropathy in AA mice, with decreasing multiple arthritis indexes, improving standing and climbing abilities, reducing spleen cell proliferation stimulated by LPS, blunting elevation of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, NO, and suppressing fibroblast proliferation, synovial hyperplasia, and inflammatory cell infiltration. **Conclusion** 8.4 and 16.8 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> of dehydrolovastatin can control the development of experimental adjuvant-induced arthritis by inhibiting pro-inflammatory cytokines pathological elevation.

**[Key words]** dehydrolovastatin; mice, inbred strains; arthritis experimental

脱氢洛伐他汀(dehydrolovastatin, DLVT)是他汀类的一个新衍生物,前期的研究表明DLVT在使用相当于洛伐他汀的用量时,其调脂作用、改善脂肪肝的作用及抗炎作用强度与等剂量的洛伐他汀大致相当,具有潜在的应用价值<sup>[1]</sup>。本实验以AA小鼠为模型,进一步观察脱氢洛伐他汀对小鼠佐剂性关节炎(adjuvant arthritis, AA)的治疗作用,并探讨作用机制。

## 1 材料与与方法

**1.1 药品、试剂及仪器** 药品:DLVT由重庆大新药业股份有限公司提供,批号20120501。对照药物:洛伐他汀(lovastatin, LVT),由重庆大新药业股份提供,批号20120501。阳性对照药:酮洛芬(ketoprofen, KPF)由西南合成制药股份有限公司提供,批号20120401。临用时,用电子分析天平称取一定量,在研钵内研磨细后用0.5%的羧甲基纤维素钠配成适当的溶液备用。弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant, FCA)由Sigma公司提供,10 mL。仪器包括电子分析天平、YLS-7B足

跖容积测量仪、3K30型超低温离心机、台式高速离心机、显微镜、DNP-9052型电热恒温培养箱、酶标仪等。

**1.2 动物** 昆明小鼠(20±2)g 60只,清洁级,雄性,由重庆医科大学实验动物中心提供。批号SCXK(渝)2012001。

## 1.3 方法

**1.3.1 分组及给药** 将60只小鼠随机分为6组,即正常对照组、佐剂性关节炎模型(AA)组、DLVT低剂量组(8.4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)和高剂量组(16.8 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、LVT组(8.4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、KPF组(20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),每组10只。各药物处理组小鼠造模后灌胃相应药物,正常组和模型组给予等体积0.5%的羧甲基纤维素钠。

**1.3.2 小鼠佐剂性关节炎模型的建立**<sup>[2]</sup> 于第3天给予弗氏完全佐剂后30 min,除正常对照组外,其余各组每只小鼠右后足跖皮内注射FAC 0.1 mL,正常对照组注射等量生理盐水,造模后连续给予弗氏完全佐剂30 d。

表 1 DLVT 对 AA 小鼠原发性、继发性足肿胀的影响( $\bar{x} \pm s, \text{mL}, n=10$ )

组别	原发性(mL)				继发性			
	6 h	18 h	24 h	8 d	15 d	20 d	24 d	28 d
对照组	0.013±0.002	0.014±0.002	0.011±0.004	0.011±0.003	0.011±0.013	0.012±0.012	0.011±0.011	0.011±0.012
AA 组	0.523±0.054 <sup>a</sup>	0.571±0.038 <sup>a</sup>	0.641±0.042 <sup>a</sup>	0.515±0.042 <sup>a</sup>	0.335±0.054 <sup>a</sup>	0.361±0.048 <sup>a</sup>	0.383±0.042 <sup>a</sup>	0.379±0.041 <sup>a</sup>
DLVT 低剂量组	0.491±0.021 <sup>b</sup>	0.465±0.025 <sup>b</sup>	0.486±0.024 <sup>b</sup>	0.398±0.023 <sup>b</sup>	0.278±0.033 <sup>b</sup>	0.285±0.025 <sup>b</sup>	0.296±0.034 <sup>b</sup>	0.288±0.033 <sup>b</sup>
DLVT 高剂量组	0.382±0.024 <sup>c</sup>	0.354±0.022 <sup>c</sup>	0.378±0.029 <sup>c</sup>	0.384±0.032 <sup>c</sup>	0.264±0.024 <sup>c</sup>	0.276±0.031 <sup>c</sup>	0.278±0.039 <sup>c</sup>	0.284±0.042 <sup>c</sup>
LVT 组	0.371±0.036 <sup>c</sup>	0.367±0.029 <sup>c</sup>	0.355±0.026 <sup>c</sup>	0.372±0.025 <sup>c</sup>	0.269±0.042 <sup>c</sup>	0.279±0.036 <sup>c</sup>	0.287±0.031 <sup>c</sup>	0.286±0.026 <sup>c</sup>
KPF 组	0.318±0.011 <sup>c</sup>	0.355±0.022 <sup>c</sup>	0.367±0.033 <sup>c</sup>	0.325±0.019 <sup>c</sup>	0.262±0.021 <sup>c</sup>	0.259±0.032 <sup>c</sup>	0.272±0.043 <sup>c</sup>	0.260±0.029 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>c</sup>:  $P < 0.01$ , 与 AA 组比较。

**1.3.3 小鼠佐剂性关节炎模型的评价<sup>[3]</sup>** 致炎前先用足跖容积测量仪分别测量小鼠左右足爪容积作为基础值,分别在致炎后 6、18、24 h, 8 d, 测量小鼠致炎侧足爪容积,以致炎前后足跖容积之差为肿胀度,观察 AA 小鼠原发性病变;在致炎后第 15、20、24、28 天分别测量小鼠致炎对侧足爪容积,以致炎前后足跖容积之差为肿胀度,观察 AA 小鼠继发性炎症情况。致炎后 15~28 d,同时观察小鼠前肢、后肢、耳、鼻和尾部病变的发生情况,并进行评分,每只动物的评分相加得关节炎指数。计算各组的关节炎指数来评价继发性病变的严重程度。

**1.3.4 小鼠爬梯实验** 小鼠爬梯箱为白色塑料制成,结构标准化,内含 5 级高 2.5 cm、宽 10 cm 的相同楼梯,内壁高度恒定,以使小鼠在楼梯的所有水平都有相同的站立分布,在安静、光线恒定的环境下进行。致炎后 30 d 将各组小鼠依次置于箱的底部,背朝楼梯放入。记录 3 min 内小鼠的爬梯数和站立数。每只动物实验结束后迅速放入清洁实验箱,以排除嗅觉暗示对下一只动物的干扰。通过爬梯实验反映小鼠的运动活性。

**1.3.5 MTT 法检测 LPS 诱导的脾淋巴细胞增殖反应<sup>[4]</sup>** 30 d 后脱颈处死小鼠,无菌取出脾脏,剔除脂肪和结缔组织后捻碎,收集单个脾细胞,调整细胞浓度为  $5 \times 10^6/\text{L}$ 。于 96 孔培养板上每孔加入 100  $\mu\text{L}$  脾细胞悬液,在分别加入 100  $\mu\text{L}$  含 5 mg/L 脂多糖(LPS)的 RPMI1640 培养液。置 37  $^{\circ}\text{C}$  湿度饱和的 5%  $\text{CO}_2$  培养箱中培养 48 h,终止培养前 4 h 每孔加入 5 mg/mL 的 MTT 10  $\mu\text{L}$ ,震荡后继续培养 4 h,培养结束后取出 96 孔板,离心,吸弃上清液,每孔加入 100  $\mu\text{L}$  二甲基亚砜,置摇床上低速震荡 10 min,使结晶物充分溶解。在酶联免疫检测仪 570 nm 处测量各孔的吸光度(A)值,每份样品做 3 个复孔,结果以 3 个复孔 A 值平均值表示。

**1.3.6 小鼠非致炎侧踝关节病理检查** 30 d 眼球取血处死小鼠后剪取左踝关节,10%的甲醛溶液固定,石蜡包埋切片,制作标本,苏木精-伊红(HE)染色,光镜下观察组织病理学变化。

**1.3.7 小鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1、NO 的检测** 造模 30 d 后麻醉小鼠,摘除眼球取血。离心取血清,按照双抗体两步夹心 ELISA 试剂盒说明书操作,分别检测小鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、TL-1、NO 细胞因子的水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS12.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较采用单因素方差分析,组间比较采用  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 DLVT 对 AA 小鼠原发性炎症的影响** AA 组小鼠致炎后不同时段致炎侧足肿胀度均显著高于对照组( $P < 0.01$ ),致炎后第 24 小时足肿胀达到高峰。各药物组从致炎 6 h 后均发挥药效,DLVT(8.4、16.8  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )灌胃给药可抑制 AA 小鼠的原发性足肿胀,与 AA 组比较差异均有统计学意义

( $P < 0.05, P < 0.01$ ),见表 1。与 AA 组比较,DLVT(8.4、16.8  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )灌胃给药可抑制 AA 小鼠继发性足肿胀,并减少多发性关节炎指数。见表 1、2。

表 2 脱氢洛伐他汀对 AA 小鼠多发性关节炎指数的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	15 d	20 d	24 d	28 d
对照组	0.41±0.15	0.32±0.12	0.21±0.14	0.11±0.12
AA 组	5.18±0.82 <sup>a</sup>	6.49±0.68 <sup>a</sup>	6.88±0.91 <sup>a</sup>	5.29±0.75 <sup>a</sup>
DLVT 低剂量组	4.63±0.52	5.85±0.81 <sup>b</sup>	5.94±0.68 <sup>c</sup>	3.87±0.73 <sup>c</sup>
DLVT 高剂量组	4.63±0.55	4.78±0.73 <sup>c</sup>	5.98±0.62 <sup>b</sup>	3.85±0.65 <sup>c</sup>
LVT 组	4.56±0.77	4.76±0.64 <sup>c</sup>	4.57±0.81 <sup>c</sup>	3.68±0.74 <sup>c</sup>
KPF 组	4.83±0.62	4.58±0.52 <sup>c</sup>	4.63±0.61 <sup>c</sup>	3.27±0.86 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>c</sup>:  $P < 0.01$ , 与 AA 组比较。

**2.2 脱氢洛伐他汀对 AA 小鼠爬梯活动的影响** 与正常组比较,AA 组小鼠运动活动功能明显下降,举足站立和爬梯数减少( $P < 0.05$ )。与 AA 组比较,DLVT(16.8  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )灌胃给药可明显增强 AA 小鼠站立和爬梯能力。见表 3。

表 3 DLVT 对 AA 小鼠爬梯活动及脾淋巴细胞增殖的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	举前足数 (次/3 min)	爬梯数 (次/3 min)	A 值 (570 nm)
对照组	10.6±2.4	14.7±4.0	0.451±0.062
AA 组	6.3±2.4 <sup>a</sup>	7.6±3.1 <sup>a</sup>	0.565±0.081 <sup>a</sup>
DLVT 低剂量组	7.6±3.5	10.7±3.2 <sup>b</sup>	0.491±0.083 <sup>b</sup>
DLVT 高剂量组	8.9±2.8 <sup>b</sup>	11.6±3.9 <sup>c</sup>	0.486±0.091 <sup>b</sup>
LVT 组	9.4±2.5 <sup>b</sup>	12.2±4.7 <sup>c</sup>	0.475±0.086 <sup>b</sup>
KPF 组	9.7±3.4 <sup>b</sup>	11.6±3.5 <sup>c</sup>	0.468±0.091 <sup>b</sup>

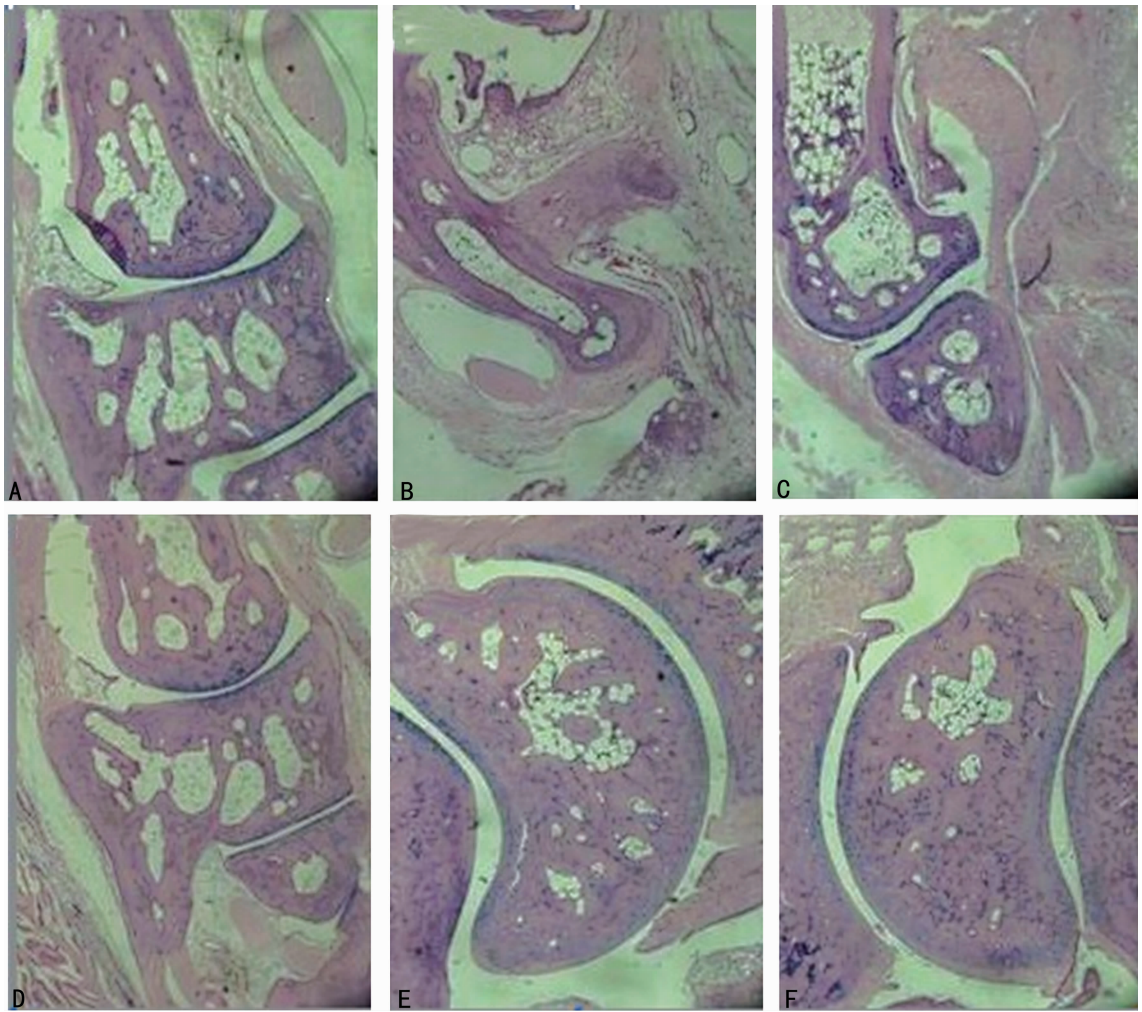
<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , <sup>c</sup>:  $P < 0.01$ , 与 AA 组比较。

**2.3 脱氢洛伐他汀对 AA 小鼠脾淋巴细胞增殖反应的影响** 与对照组比较,AA 组小鼠脾淋巴细胞增殖明显增强( $P < 0.05$ ),而 DLVT(8.4、16.8  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )灌胃给药可抑制 LPS 诱导的 AA 脾淋巴细胞的增殖反应。见表 3。

**2.4 DLVT 对 AA 小鼠非致炎侧踝关节病理结果影响** 对照组小鼠踝关节结构正常;AA 组踝关节滑膜上皮呈乳突状增生,滑膜大量炎症细胞浸润,血管增生,关节软骨破坏;DLVT 低剂量组关节滑膜纤维组织中度增生伴少量炎症细胞浸润;DLVT 高剂量组关节滑膜纤维组织轻度增生伴少量炎症细胞浸润;LVT 组踝关节结构基本正常;KPF 组关节滑膜纤维组织轻度增生伴少量炎症细胞浸润。见图 1。

**2.5 DLVT 对 AA 小鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1、NO 水平的影响** AA 组小鼠血清 IL-6、IL-1、NO 及 TNF- $\alpha$  含量均显著高于对照组( $P < 0.01$ ),其余各给药组小鼠血清 IL-6、IL-1、NO

及 TNF- $\alpha$  含量均显著低于 AA 组 ( $P < 0.01$ ), 见图 1、表 4。



A: 对照组; B: AA 组; C: DLVT 低剂量组; D: DLVT 高剂量组; E: LVT 组; F: KPF 组。

图 1 DLVT 对 AA 小鼠非致炎侧踝关节病理检查结果 (HE $\times$ 100)

表 4 小鼠血清中 IL-6、IL-1、NO、TNF- $\alpha$  的检测 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	IL-6(pg/mL)	IL-1(pg/mL)	NO( $\mu$ mol/L)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
对照组	47.24 $\pm$ 1.51	53.50 $\pm$ 1.40	120.00 $\pm$ 1.79	207.24 $\pm$ 24.51
AA 组	102.14 $\pm$ 1.44 <sup>a</sup>	119.36 $\pm$ 2.51 <sup>a</sup>	168.85 $\pm$ 2.41 <sup>a</sup>	402.14 $\pm$ 31.44 <sup>a</sup>
DLVT 低剂量组	80.94 $\pm$ 1.24 <sup>b</sup>	86.68 $\pm$ 1.31 <sup>b</sup>	141.86 $\pm$ 2.73 <sup>b</sup>	319.94 $\pm$ 35.24 <sup>b</sup>
DLVT 高剂量组	82.21 $\pm$ 1.59 <sup>b</sup>	80.90 $\pm$ 2.91 <sup>b</sup>	134.86 $\pm$ 2.12 <sup>b</sup>	296.67 $\pm$ 24.38 <sup>b</sup>
LVT 组	76.67 $\pm$ 1.38 <sup>b</sup>	88.43 $\pm$ 0.79 <sup>b</sup>	140.00 $\pm$ 2.08 <sup>b</sup>	282.21 $\pm$ 31.60 <sup>b</sup>
KPF 组	62.22 $\pm$ 1.55 <sup>b</sup>	67.49 $\pm$ 1.22 <sup>b</sup>	129.29 $\pm$ 2.14 <sup>b</sup>	262.22 $\pm$ 42.58 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ , 与 AA 组比较。

### 3 讨 论

近年的基础和临床研究发现, 他汀类药物抑制类异戊二烯 (isoprenoid) 中间体如异戊二烯焦磷酸法尼酯 (farnesylpyrophosphate, FPP) 和类异戊二烯四异戊二烯焦磷酸 (geranylgeranylpyrophosphate, GGPP) 合成, 进而抑制细胞内类异戊二烯依赖的蛋白<sup>[5]</sup>, 发挥抗心血管重构、抗肿瘤、预防痴呆、抗炎和免疫调节等多种作用, 因而对身患代谢性疾病兼有风湿、类风湿性关节炎 (RA) 和 Crohn's 病患者具有良好临床疗效<sup>[6]</sup>。

在 RA 整个病理过程中都有细胞因子参与, 它们构成了一个细胞因子网络, 可以互相调控, 其中 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  为前

炎性因子。研究发现, RA 患者关节中的巨噬细胞和淋巴细胞产生大量 TNF- $\alpha$ , 患者关节滑液中 TNF- $\alpha$  的浓度比健康人高, TNF- $\alpha$  刺激关节滑膜细胞增生, 诱导淋巴细胞向炎性关节区聚集, 并大量释放炎症相关的细胞因子, 如 IL-1、IL-6 等, 促进胶原酶和基质降解酶等金属蛋白酶的合成, 这些均刺激破骨细胞的分化和活性, 导致骨关节的损伤<sup>[13]</sup>。

IL-1 是内源性致热原可诱导其他多种前炎症细胞因子的表达, 参与 RA 的病理损害<sup>[8]</sup>。研究表明 RA 患者血清及关节液中检测出高水平的 IL-1<sup>[9]</sup>, IL-1 是 RA 关节软骨破坏最重要的一种细胞因子, 促进滑膜细胞核软骨细胞合成并释放 PGE2 和胶原酶, 诱导 RA 关节滑液细胞增殖及产生蛋白激酶, PGE2

和胶原酶可引发滑膜炎性反应、软骨基质的崩解。TNF- $\alpha$  与 IL-1 常常同时合成与分泌,还促进对方的合成,对 RA 共同起到“中心犯罪”的作用。大量研究也表明在 RA 患者血清及关节液中的 IL-6 水平升高,活动期患者滑液中 IL-6 含量是血清内的 1 000 多倍,其阻滞剂能明显改善实验动物以及临床 RA 患者的症状<sup>[10]</sup>。

现代研究认为 NO 的过度合成是 RA 发病机制的重要因素之一。研究发现在 RA 和骨关节炎患者的滑膜液和血液中可检测到大量 NO 代谢产物亚硝酸盐,推测 NO 参与这两种疾病关节炎的病理过程。DLVT 明显减少 NO 生成,抑制了关节炎的进一步发展。

本研究显示 DLVT 减轻 AA 小鼠原发性和继发性关节炎,减少多发性关节炎指数,增强 AA 小鼠站立和爬梯能力,抑制 AA 小鼠脾淋巴细胞的增殖反应,通过细胞因子的检测进一步发现,模型小鼠外周血清中的 IL-6、IL-1、NO 及 TNF- $\alpha$  水平显著升高。从病理改变程度方面,DLVT 能有效控制 AA 小鼠关节纤维增生和滑膜增生,减少炎症细胞的浸润。因此,DLVT 能控制 AA 小鼠的病情发展,其明显抑制促炎症细胞因子 IL-6、IL-1、NO 及 TNF- $\alpha$  病理性的升高可能是 DLVT 有效治疗 RA 的作用机制之一。

#### 参考文献

- [1] 邓庆华,周岐新,陈勇,等. 脱氢洛伐他汀的调脂和抗炎作用的关系[J]. 中国新药杂志,2011,20(2):162-166.
- [2] 王贵林,朱路. 生姜油对小鼠佐剂性关节炎的作用[J]. 中药药理与临床,2007,23(5):94-95.
- [3] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2002:919-922.

- [4] Tomita T, Kakiuchi Y, Tsao PS. THR0921, a novel peroxisome proliferators activated receptor gamma agonist, reduces the severity of collagen-induced arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 8(1):10-18.
- [5] Ghittoni R, Paturssi L, Pirozzi K, et al. Simvastatin inhibits T-cell activation by selectively impairing the function of Ras super-family GTPases[J]. *FASEBJ*, 2005, 19(6):605-607.
- [6] Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins-basic research and clinical perspectives[J]. *Circ J*, 2010, 74(5):818-826.
- [7] 李可大. 免疫调节和前炎症因子(TNF- $\alpha$ )在类风湿性关节炎中的作用与意义[J]. *中医药学刊*, 2004, 22(10):1844-1849, 1865.
- [8] 唐恩洁. 医学免疫学[M]. 3 版. 成都:四川大学出版社, 2004:75-77.
- [9] Kokebie R, Aggarwal R, Lidder SA, et al. The role of synovial fluid markers of catabolism and anabolism in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and asymptomatic organ donors[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(2):R50.
- [10] 魏伟, 李晓辉, 张洪泉. 抗炎免疫药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:283-284.
- [11] Abdin AA, Abd El-Halim MS, Hedeya SE, et al. Effect of atorvastatin with or without prednisolone on Freund's adjuvant induced-arthritis in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 676(1/3):34-40.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2015-03-10)

(上接第 2319 页)

- function and therapeutic applications[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 561(6):64-73.
- [3] Mbalaviele G, Sheikh S, Stains JP, et al. Beta-catenin and BMP-2 synergize to promote osteoblast differentiation and new bone formation[J]. *J Cell Biochem*, 2005, 94(2):403-418.
- [4] Porlan E, Manuel Morante-Redolat J, Angeles Marques-Torreon M, et al. Transcriptional repression of Bmp2 by p21(Waf1/Cip1) links quiescence to neural stem cell maintenance[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(11):1567-1575.
- [5] Zeisberg M, Shah AA, Kalluri R. Bone morphogenetic protein-7 induces mesenchymal to epithelial transition in adult renal fibroblasts and facilitates regeneration of injured kidney[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(9):8094-8100.
- [6] Karlsson S. Stem cell expansion: success and complexities [J]. *Blood*, 2004, 104(8):2210-2211.
- [7] Roux C, Pisani DF, Ben Yahia H, et al. Chondrogenic potential of stem cells derived from adipose tissue: A powerful pharmacological tool[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 440(4):786-791.
- [8] Derynck R, Akhurst RJ. BMP-9 balances endothelial cell fate[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(47):18746-

18747.

- [9] Groop L. Bringing diabetes therapeutics to the big screen [J]. *Nat Biotechnol*, 2003, 21(3):240-241.
- [10] Luan HY, Yang LM, Liu L, et al. Effects of platycodins on liver complications of type 2 diabetes [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(3):1597-1603.
- [11] Sosa I, Cvijanovic O, Celic T, et al. Hepatoprotective role of bone morphogenetic protein-9[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(12):HY33-HY35.
- [12] 方芳, 郑宏庭, 刘理, 等. 2 型糖尿病大鼠肝脏骨形成蛋白 9 基因表达的变化及意义[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(32):66-68.
- [13] Smith T, Idamakanti N, Kylefjord H, et al. In vivo hepatic adenoviral gene delivery occurs independently of the coxsackievirus-adenovirus receptor [J]. *Mol Ther*, 2002, 5(6):770-779.
- [14] Deng G, Huang XJ, Luo HW, et al. Amelioration of Carbon tetrachloride-induced cirrhosis and portal hypertension in rat using adenoviral gene transfer of Akt [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(43):7778-7787.

(收稿日期:2014-11-15 修回日期:2014-02-15)